

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

22. 4. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 4月22日
Date of Application:

出願番号 特願2003-116611
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-116611]

REC'D 01 JUL 2004	
WIPO	PCT

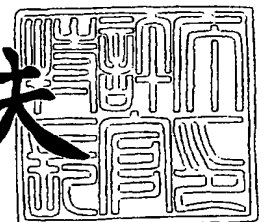
出願人 住友製薬株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月 2日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 133117

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 32/155

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内 1 - 3 - 4 5 住友製薬株式会社内

 【氏名】 齋藤晃一

【特許出願人】

 【識別番号】 000183370

 【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100121588

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 五十部 穰

 【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 056546

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

 【包括委任状番号】 0205876

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 希釈用殺菌消毒剤組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

グルコン酸クロルヘキシジンを主成分とする水性液剤であって：

- (1) グルコン酸クロルヘキシジンを 1～10 w/v %；
- (2) HLB が 10～15 で、かつ凝固点が 35℃以下である (i) ポリオキシエチレンアルキルエーテル、(ii) ポリオキシエチレンアルケニルエーテル、または (iii) ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルの混合物を 1～10 w/v %；
- (3) 炭素数 2～6 を有する水溶性の有機モノカルボン酸を 0.001～0.5 w/v %；および
- (4) 水；

を含有することを特徴とする希釈用殺菌消毒剤組成物。

【請求項 2】

炭素数 2～6 を有する水溶性の有機モノカルボン酸が、酢酸、グルコン酸、またはグルコノデルタラクトンから選ばれる一種または二種以上である請求項 1 に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。

【請求項 3】

さらに、10 w/v % 以下の炭素数 1～3 の水溶性アルコールを含有する請求項 1 または 2 に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。

【請求項 4】

ポリオキシエチレンアルキルエーテルのアルキル鎖が炭素数 10～14 のアルキル基またはポリオキシエチレンアルケニルエーテルのアルケニル鎖が炭素数 14～18 のアルケニル基である請求項 1～3 のいずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。

【請求項 5】

ポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはポリオキシエチレンアルケニルエーテルのエチレンオキサイドの付加モル数が 7～20 モルの範囲である請求項 1

～4のいずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。

【請求項6】

グルコン酸クロルヘキシジンの含有量が4～6 w/v %の範囲である請求項1に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。

【請求項7】

ポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはポリオキシエチレンアルケニルエーテルの含有量が2～7 w/v %である請求項1に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。

【請求項8】

炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸の含有量が0.01～0.2 w/v %である、請求項1に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。

【請求項9】

ポリオキシエチレンアルケニルエーテルがポリオキシエチレンオレイルエーテルである、請求項1～8のいずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。

【請求項10】

請求項1に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物を総硬度300 mg/L以下の水またはエタノールで希釈し、グルコン酸クロルヘキシジン含量を0.05～0.5 w/v %の範囲に調整した殺菌消毒剤。

【請求項11】

グルコン酸クロルヘキシジンを主成分とする水性液剤において、HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルケニルエーテルまたはポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルの混合物、および炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸を同時に配合させることにより、硬水による希釈下でグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出を抑える方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規な殺菌消毒剤に関する。さらに詳しくは、本発明はグルコン酸ク

ロルヘキシジンを含む希釈用殺菌消毒剤組成物において、使用時に水道水等の無機イオンを含む水で希釈しても、優れた殺菌消毒力を保持したまま、不溶性の沈殿を生成しない、安定で新規な希釈用殺菌消毒剤組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

グルコン酸クロルヘキシジンは、低濃度でも広範囲に良好な殺菌力を示すだけでなく、生体に対する刺激が少ないことから、水溶液またはアルコール溶液の形で手指、皮膚の消毒、手術部位の消毒及び医療器具の消毒、あるいは皮膚の創傷部位の消毒、手術室、病室等の消毒等に広く使用されている。

グルコン酸クロルヘキシジンを含むし、皮膚表面に適用される殺菌消毒剤には、その使用目的により大きく分けて2種類の製剤がある。

第1の製剤は、皮膚の消毒だけでなく、手術部位の消毒、医療器具や手術室・病室の消毒に加えて、創傷皮膚の消毒にも使用される液剤である。

該液剤は、殺菌消毒の対象や程度により、グルコン酸クロルヘキシジンの濃度を種々調整して使用されるのが一般的である。医療現場では多くの場合、5%ないしは20%グルコン酸クロルヘキシジン水溶液を水またはアルコールで適時希釈し、その殺菌力から好適な使用範囲として設定されている、0.01~0.5重量%の溶液として使用されている。

【0003】

第2の製剤は、手指の消毒のみに使用されるもので、希釈せずにそのまま使用される。このような製剤で、水で洗い流すことを前提としたものであれば、グルコン酸クロルヘキシジンの殺菌効果に加えて、洗浄効果も付与するために高濃度の界面活性剤や発泡剤が配合されている。さらに付着効果をもたせるために水溶性高分子などを加え、粘性が高められていることもある。

さらに手指の消毒のみに使用される製剤としては、水で洗い流す必要のない、手指にすり込んで使用される速乾性の製剤もある。このような製剤では水溶性高分子等の配合により粘性を上げた上に、多くの場合、アルコールを高濃度で含有させることで速乾性が付与されている。

これらの製剤はいずれも医薬品として、殺菌力の維持、および高い安定性が求

められている。また、特に使用時に希釈して使用される製剤の場合、希釈前の製剤安定性だけでなく、希釈後の安定性も求められる。

クロルヘキシジンは、グルコン酸塩とすることにより水に溶解する。したがって、グルコン酸クロルヘキシジンは、前記の局所用殺菌消毒剤用の有効成分として非常に有用である。しかし、クロルヘキシジンはいくつかの陰イオンとの間で水難溶性の塩を形成するという性質を有している。そのため、グルコン酸クロルヘキシジンは、例えば一般の水道水を用いて希釈すると、水道水中に含まれる各種の陰イオン（硫酸イオン、硝酸イオン、塩素イオン等）の影響により、経時的に沈殿を生じることが知られている。また、グルコン酸クロルヘキシジンは、各種の無機金属イオン（ナトリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン等）が存在すると、グルコン酸がこれらのイオンと塩を形成してしまい、不溶性の沈殿を生じやすくなる（古橋正吉、日本医事新報、No. 2734（1976））。

【0004】

沈殿析出における最大の問題は、グルコン酸クロルヘキシジンが各種のイオン等によって製剤中で不溶化してしまうと、その殺菌力が著しく低下することである。

したがって、希釈使用を前提としたグルコン酸クロルヘキシジン含有殺菌消毒剤は、医薬品添付文書等により蒸留水を用いることが望ましいとされている。

グルコン酸クロルヘキシジンの陰イオンに対する安定化の方法としては、以下のものが知られている。

【特許文献1】特開平9-301858号

【特許文献2】特公平6-31417号

【特許文献3】特開2000-273004号

(1) 特開平9-301858号公報に、0.001～0.05%のグルコン酸クロルヘキシジンを含む水性液剤に特定の構造を有する多価カルボン酸またはその塩を添加することにより、グルコン酸クロルヘキシジンを塩素イオンの存在下でも、水性薬剤を安定に維持する方法が示されている。

これは、組成上塩素イオンを含有することが多い点眼剤や点鼻剤のような水性

薬剤において、塩素イオンが存在していても、クエン酸等の多価カルボン酸又はその塩を同時に存在させることにより、グルコン酸クロルヘキシジンの経時的な沈殿の発生を伴わないことが示されたものである。しかし、一般に 0.01 w/v % 以下の低濃度ではクロルヘキシジンの塩酸塩等の溶解度から、沈殿は生じないことが知られている。さらに、希釈用に調製されるグルコン酸クロルヘキシジン水性製剤の場合は、その濃度が通常 5 w/v % 程度と高いため、これらの多価カルボン酸類やその塩等を使用することは安定性上好ましくない。

また、水道水には総硬度 300 ppm 以下に相当するカルシウムイオン、マグネシウムイオン、カリウムイオン、ナトリウムイオンに加え、これらの金属イオンに相当する量の陰イオンとして、塩素イオンの他にもグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿化を促進する硫酸イオンや硝酸イオンがそれぞれ数 10 ppm 以上含まれている。これらが全てグルコン酸クロルヘキシジンからの不溶物生成の原因となるため、グルコン酸クロルヘキシジン含有水性製剤を、水道水を用いて希釈する場合の沈殿析出防止の方法としてはこの方法は十分とはいえない。

【0005】

(2) グルコン酸クロルヘキシジン含有水性液剤において、各種イオンによるクロルヘキシジンの沈殿化を防止するための手段として、非イオン性界面活性剤を添加する方法が知られている。これは、特にアニオン性や両性の界面活性剤を用いると、上記の無機イオンと同様に、グルコン酸あるいはクロルヘキシジンと塩や錯体を形成してしまうためである。

グルコン酸クロルヘキシジンに非イオン性界面活性剤を添加した殺菌消毒剤は、これまでも多くの提案がなされている。

例えば、特公平 6-31417 号公報には、クロルヘキシジン塩、ノニルフェノキシポリ（エチレンオキシ）エタノール界面活性剤、脂肪酸ポリエチレングリコールジエステルまたは脂肪酸アミド、ラノリン界面活性剤のポリエチレングリコールエーテル、および水からなる抗菌洗浄剤が示されている。また、特許第 2961556 号公報には、水性溶媒中に、グルコン酸クロルヘキシジン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、脂肪酸ジエタノールアミド、アルキルジメチルアミノオキサイド、およびマクロゴールのそれぞれ特定量を含む、皮膚消

毒用組成物が示されている。

しかし、これらの組成物は、手指への殺菌と洗浄を目的とするために、0.5～10 w/v %のグルコン酸クロルヘキシジンに対して、界面活性剤の添加量が7～40 w/v %と高く設定されており、手術部位や創傷皮膚の消毒、または医療器具の殺菌消毒に使用可能なものではない。また、これらの製剤は、水道水のように種々のイオンを含有する水で希釈した場合の沈殿析出を抑制するためのものではなかった。

【0006】

(3) 特開 2000-273004 号公報には、第四級アンモニウム塩系殺菌消毒剤又はビグアナイド系殺菌消毒剤の低級アルコール溶液に対して、凝固点が35℃以上のポリアルキレングリコール又は凝固点が35℃以上のアルキレングリコールの誘導体が特定量配合された、殺菌消毒剤組成物が示されている。これは、第四級アンモニウム塩系殺菌消毒剤又はビグアナイド系殺菌消毒剤の低級アルコール溶液に特定の物質を添加することで、皮膚刺激性を低減し、皮膚表面のカサツキやベタツキ感などの使用後の触感を改良しようとするものであり、水道水のように種々のイオンを含有する水で希釈した場合の沈殿析出を抑制するためのものではなかった。

一般に、手術部位や創傷部位の消毒、あるいは医療器具の殺菌消毒に使用される場合は、殺菌消毒剤以外の成分はできるだけ含まないことが望ましい。特に界面活性剤は、グルコン酸クロルヘキシジンの殺菌力を低下させる要因となることに加え、適用部位への刺激性を誘発しやすいため、その添加量はできるだけ低くすることが望ましい。

非イオン性界面活性剤は、その配合量が必要以上に多すぎると、グルコン酸クロルヘキシジンをミセル中に取り込んで、その殺菌力を低下してしまうことがあるが、逆に添加量を低減すると、当然のことながら安定化作用が低下し、沈殿析出防止効果も低くなってしまう。

さらに、沈殿抑制に好適とされる非イオン性界面活性剤の場合でも、親油基や親水基の構造によってグルコン酸クロルヘキシジンの安定化効果に違いがあり、一定量添加しても沈殿析出を十分に抑制できない場合があることについてはあま

り知られていなかった。

したがって、界面活性剤やアルコールの添加量が低く、かつ水道水で希釈した場合においてもクロルヘキシジンの不溶性沈殿を生成させることなく、グルコン酸クロルヘキシジンの殺菌力が損なわれない、希釈用の殺菌消毒剤の提供が求められている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、製剤安定性に優れ、しかも水道水等の無機イオン含有水を用いて希釈した場合でも不溶性の沈殿を生成させることなく、グルコン酸クロルヘキシジンを溶液中に安定に含有させることのできる希釈用殺菌消毒剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

そこで本発明者らは、前期課題を解決するために鋭意検討を行った結果、グルコン酸クロルヘキシジン水溶液中に、特定の非イオン性界面活性剤および特定の有機酸を同時に含有させることによって、非イオン性界面活性剤の沈殿析出抑制作用が著しく増強され、水道水のように各種の無機イオンを含有する水で希釈しても、グルコン酸クロルヘキシジンを安定に、すなわち経時的な沈殿の発生を伴うことなく維持できることを見出し、更なる検討を行い、本発明を完成するに至った。

【0009】

本発明は：

1. グルコン酸クロルヘキシジンを主成分とする水性液剤であって：

- (1) グルコン酸クロルヘキシジンを 1～10 w/v %；
- (2) HLB が 10～15 で、かつ凝固点が 35℃ 以下である (i) ポリオキシエチレンアルキルエーテル、(ii) ポリオキシエチレンアルケニルエーテル、または (iii) ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルの混合物を 1～5 w/v %；
- (3) 炭素数 2～6 を有する水溶性の有機モノカルボン酸を 0.001～0.5

w/v % ; および

(4) 水 ;

を含有することを特徴とする希釈用殺菌消毒剤組成物 ;

2. 炭素数 2 ~ 6 を有する水溶性の有機モノカルボン酸が、酢酸、グルコン酸、またはグルコノデルタラクトンから選ばれる一種または二種以上である、上記 1. に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物 ;

3. さらに、10 w/v % 以下の炭素数 1 ~ 3 の水溶性アルコールを含有する 1. または 2. に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物 ;

4. ポリオキシエチレンアルキルエーテルのアルキル鎖が炭素数 10 ~ 14 のアルキル基か、またはポリオキシエチレンアルケニルエーテルのアルケニル鎖が炭素数 14 ~ 18 のアルケニル基である、1. ~ 3. のいずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物 ;

5. ポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはポリオキシエチレンアルケニルエーテルのエチレンオキサイドの付加モル数が 7 ~ 20 モルの範囲である 1. ~ 4. のいずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物 ;

6. グルコン酸クロルヘキシジンの含有量が 4 ~ 6 w/v % の範囲である 1. に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物 ;

7. ポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはポリオキシエチレンアルケニルエーテルの含有量が 2 ~ 7 w/v % の範囲である、1. に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物 ;

8. 炭素数 2 ~ 6 を有する水溶性の有機モノカルボン酸の含有量が 0.01 ~ 0.2 w/v % の範囲である 1. に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物 ;

9. ポリオキシエチレンアルケニルエーテルが、ポリオキシエチレンオレイルエーテルである 1. ~ 8. のいずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物 ;

10. 1. に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物を総硬度 300 mg/L 以下の水またはエタノールで希釈し、グルコン酸クロルヘキシジン含量を 0.05 ~ 0.5 w/v % の範囲に調整した殺菌消毒剤 ;

11. グルコン酸クロルヘキシジンを主成分とする水性液剤において、HLB が 10 ~ 15 で、かつ凝固点が 35 °C 以下である、ポリオキシエチレンアルキルエ

ーテル、ポリオキシエチレンアルケニルエーテルまたはポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルの混合物、および炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸を同時に配合させることにより、硬水による希釈下でグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出を抑える方法；等に関する。

【0010】

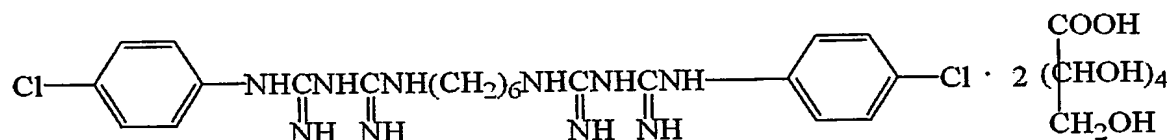
【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、第1成分のグルコン酸クロルヘキシジンを有効成分とする水性液剤である。

グルコン酸クロルヘキシジンは下記式で表される化合物である。

【化1】



本発明で使用される第1成分のグルコン酸クロルヘキシジンは、薬学的に許容されるクロルヘキシジンの二グルコン酸塩であればよく、一般に日本薬局方グルコン酸クロルヘキシジン液（グルコン酸クロルヘキシジン19～21w/v%を含有する水溶液）として入手することができる。

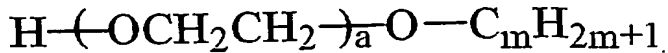
本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、水で希釈することにより目的に応じて任意の濃度に調整できるように、グルコン酸クロルヘキシジンを1～10w/v%、好ましくは2～7w/v%、より好ましくは4～6w/v%含有するように調整される。

【0011】

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物に含有される第2成分は、HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルケニルエーテルまたはポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルの混合物である。

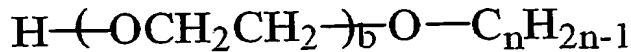
この場合、ポリオキシエチレンアルキルエーテルは、

【化2】



ポリオキシエチレンアルケニルエーテルは、

【化3】



のように表すことができる。

(式中、a、bはエチレンオキサイド付加モル数を表し、m、nはそれぞれアルキル鎖、アルケニル鎖の炭素数を表す整数を表す。)

【0012】

HLBとは界面活性剤の親水-親油バランスを意味する (W. C. Griffin, J. Soc. Cosmetic Chemists, 1, 311 (1949) 参照)。なお、本明細書において、HLB値は、界面活性剤が親水基としてポリオキシエチレン鎖のみを含む場合の式として、

【式1】

$$\text{HLB} = E / 5$$

(ただし、Eはオキシエチレン基の重量分率)

によって求められる (吉田時行ら、新版界面活性剤ハンドブック、p 234、工学図書 (1987) 参照)。

【0013】

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分のHLBが15を超えると、親水性が高くなりすぎて、界面活性剤としてのグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用が低くなる場合があり、逆に10未満になると、親油性が高くなるため、水溶性であるグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用が低くなる場合があり、好ましくない。

また、凝固点が35℃を超えると、HLBが10～15の範囲であっても、界面活性剤の結晶性が高くなるため、最終的に調製された水性液剤の低温安定性が低下するだけでなく、グルコン酸クロルヘキシジンに対する安定化作用が低くなる場合があり、好ましくない。

【0014】

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分である、HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテルは、飽和の脂肪族アルコールにエチレンオキサイドを種々のモル数で付加したものであり、ポリオキシエチレンアルケニルエーテルは、不飽和脂肪族アルコールにエチレンオキサイドを種々のモル数で付加したものである。本発明における第2成分としては、HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはポリオキシエチレンアルケニルエーテルのうちから薬学的に許容される一種または二種以上を適宜選択して使用することができる。

このうち、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分としては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのアルキル鎖の炭素数が10～14のものか、またはポリオキシエチレンアルケニルエーテルのアルケニル鎖の炭素数が14～18のものから選択するのが好ましい。このようなポリオキシエチレンアルキルエーテルとしては、具体的には、例えば、ポリオキシエチレンデシルエーテル、ポリオキシエチレンウンデシルエーテル、ポリオキシエチレンドデシルエーテル、ポリオキシエチレントリデシルエーテル、ポリオキシエチレンテトラデシルエーテルが挙げられる。ポリオキシエチレンアルケニルエーテルとしては、例えば、ポリオキシエチレントトラデセニルエーテル、ポリオキシエチレンヘキサデセニルエーテル、ポリオキシエチレンオクタデセニルエーテル等が挙げられる。また、アルキル鎖は直鎖でも分枝鎖でもよいが、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、医療器具の他、皮膚上の手術部位表面や創傷部位へも適用されるため、生体に対する安全性が高い、炭素数が偶数の直鎖アルキル（またはアルケニル）鎖を有するものが望ましい。

【0015】

このとき、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのアルキル鎖の炭素数が14を超えるか、ポリオキシエチレンアルケニルエーテルのアルケニル鎖の炭素数が18を超えると、凝固点が高くなるために、グルコン酸クロルヘキシジンに対する安定化作用が低くなる場合があり、アルキルまたはアルケニル鎖の炭素数が10未満になると、界面活性剤としての機能が低くなるため、やはりグルコン酸ク

ロールヘキシジンの沈殿析出抑制作用が低くなる場合があるため、好ましくない。

【0016】

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分としては、これらの偶数の直鎖アルキル（またはアルケニル）基を有するもののうちでも、経済性等の面から、入手が容易でかつ医薬品としての使用実績を持つものが好ましく、具体的には、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、またはポリオキシエチレンオレイルエーテルが好適なものとして挙げられる。

また、一般にポリオキシエチレンアルキルエーテルやポリオキシエチレンアルケニルエーテルの凝固点は、アルキル（アルケニル）鎖長とエチレンオキサイド付加モル数で決まることから、上記のポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはポリオキシエチレンアルケニルエーテルの中から、凝固点が35℃以下となるようなエチレンオキサイド付加モル数をもつものが選択される。

このうち、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのエチレンオキサイドの付加モル数はアルキル鎖長によって異なるが、アルキル鎖長が10～14の場合は、エチレンオキサイドの付加モル数が7～15モルであるものから、ポリオキシエチレンアルケニルエーテルのアルケニル鎖長が14～18の場合は、エチレンオキサイドの付加モル数が7～20モルであるものから選択することができる。

【0017】

このとき、エチレンオキサイドの付加モル数が20モルを超えると、凝固点が上昇するだけでなく、親水性が高くなりすぎるため、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用が低くなる場合があり、逆に7モル未満になると、界面活性作用が低下するだけでなく、水への溶解度が低くなるため、均一な水性液剤を調製できなくなる場合があるため、好ましくない。

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分の好適なものとしては、具体的には、エチレンオキサイド付加モル数が7～15であるポリオキシエチレンラウリルエーテル、またはエチレンオキサイド付加モル数が7～20であるポリオキシエチレンオレイルエーテルが挙げられ、その中でもより好適なものとしては、エチレンオキサイド付加モル数が7～11であるポリオキシエチレンラウリルエーテル、またはエチレンオキサイド付加モル数が7～15であるポリオキシ

エチレンオレイルエーテルが挙げられる。

【0018】

このうち、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分として特に好適なものとしては、エチレンオキサイド付加モル数が9～12であるポリオキシエチレンオレイルエーテルが挙げられる。本発明においては、第2成分として、比較的長鎖のアルキル基を有するポリオキシエチレンオレイルエーテルを選択することにより、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿化に対する安定性のみならず、皮膚への安全性に優れた良好な希釈用殺菌消毒剤を調製することができる。

界面活性剤のHLBは、低HLBのものと高HLBのものを混合することにより任意のHLBに調整することができることが知られているが、本発明におけるB成分も同様に、最終的なHLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下となるように、ポリオキシエチレンアルキルエーテルの中から二種以上を選択、混合して使用することも可能である。

【0019】

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分の含有量は、最終的に調製される殺菌消毒剤中、好ましくは1～10w/v%の範囲から、より好ましくは2～7w/v%の範囲から、さらに好ましくは3～5w/v%の範囲から選択される。

このとき、含有量が10w/v%を超えると、希釈時にグルコン酸クロルヘキシジンの殺菌効力を低下させる場合があり、逆に1w/v%未満になると、希釈時に十分なグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用を得ることができなくなり、好ましくない。

【0020】

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第3成分は、炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸であり、上記第2成分と合わせて添加することにより、B成分のグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用が著しく向上される。

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第3成分としては、炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸の中から、薬学的に許容されるものを適宜選

択することができる。具体的には、例えば、酢酸、プロピオン酸、乳酸、グルコン酸、または水中で容易にグルコン酸に変化することが知られているグルコノデルタラクトンなどが挙げられ、好ましくは、酢酸、グルコン酸、グルコノデルタラクトンから選択される一種または二種以上が挙げられる。

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第3成分として特に好適なものとしては、グルコン酸またはその脱水物であるグルコノデルタラクトン（グルコノ δ -ラクトンと記載されることもある）が挙げられ、これらの第3成分を用いることにより、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿化に対する安定性のみならず、皮膚への安全性に優れた良好な希釈用殺菌消毒剤を調製することができる。

【0021】

また、通常医薬品のpH調整剤等として汎用されているカルボン酸であっても、クエン酸や酒石酸等の多価カルボン酸は、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用が低いか、逆に沈殿化を促進させる恐れがあり好ましくない。さらに、クエン酸や酒石酸等の多価カルボン酸の金属塩（ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩など）も、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿化を促進する場合があるため、好ましくない。

【0022】

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第3成分である、炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸の含有量は、0.001～0.5w/v%の範囲から、より好ましくは0.01～0.2w/v%の範囲から、さらに好ましくは0.02～0.1w/v%の範囲から選択される。

第3成分の含有量が0.001w/v%より低いと、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿化抑制作用が低下する場合があります、逆に0.5w/v%を超えると、最終的に調製される殺菌消毒剤のpHが低くなり、グルコン酸クロルヘキシジンやその他の成分の分解を促進するばかりでなく、皮膚刺激性が高まる可能性があるため、好ましくない。

【0023】

本発明の希釈用殺菌消毒剤は、前記第1～第3成分が第4成分である水に溶解した水性液剤である。

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第4成分としては、一般に医薬品用途に用いられる水の中から、適宜選択して使用すればよく、具体的には、常水や精製水の他、注射用水などが例示される。ここでいう精製水とは、イオン交換、超ろ過、蒸留、またはそれらの組み合わせによって精製された水である。

その中でも、常水は使用する際の硬度によって、最終的に調製された殺菌消毒剤の長期保存性が低下したり、希釈後の沈殿化抑制作用が低くなる場合があるため、精製水または注射用水を用いるのが好ましい。

また、本発明の希釈用殺菌消毒剤は、前記第1～第4成分に加えて、さらに第5成分として炭素数1～3の水溶性アルコールを含有することができる。

【0024】

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第5成分は、炭素数1～3の水溶性アルコールのうち、薬学的に許容されるものであればよく、最終的に調製される殺菌消毒剤に対して、10w/v%以下、好ましくは5w/v%以下になるように含有させることにより、本発明の希釈用殺菌消毒剤の殺菌力を低下させることなく、希釈後の沈殿化抑制作用をさらに向上させることができる。

炭素数1～3の水溶性アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノールのようなアルコール類の他、プロピレングリコール（1, 2-プロパンジオール）やグリセリン（1, 2, 3-プロパントリオール）などのような多価アルコール類が挙げられる。このうち、最終的に調製される殺菌消毒剤の安全性の面から、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、プロピレングリコール、グリセロールが好ましく、さらにその中でもエタノールまたは2-プロパノールがより好ましく、その中でも特に2-プロパノールが好ましい。

【0025】

また、本発明の希釈用殺菌消毒剤には、前記第1～第5成分の他にも、第2成分および第3成分によるグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿化抑制作用に直接影響を与えない範囲で、グルコン酸クロルヘキシジン以外の殺菌成分や安定化剤（マクロゴール400、D-マンニトール、D-ソルビトール等）などの他、外用剤であることを示すための色素（赤色2号、赤色3号、赤色102号等、厚労令

第127号で指定されているタール色素類)や香料などを添加することもできる。

なお、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物に用いる安定化剤としては、例えば、マクロゴール等が挙げられるが、マクロゴール類のうちでも、凝固点が35℃を超えるものは前記の第2成分および第3成分の作用を低下させたり、保存中に析出する場合がある。したがって、マクロゴールを含有させる場合は、前記第2成分と同様に凝固点が35℃以下のものを使用することが望ましい。また、その添加量は2w/v%以下の範囲にするのが好ましい。

【0026】

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、一般的に用いられる医薬用水性液剤の調製方法によって調製することができ、各成分の添加方法や攪拌条件等については特に限定されないが、本発明の目的である、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿化抑制作用を十分に発揮させるためには、あらかじめ40～80℃の範囲で第4成分である水中に第2成分を溶解させた後、40～60℃の範囲で主成分である第1成分を加えて十分に攪拌し、次いで20～35℃の範囲に冷却し、第3成分やその他の成分を加えていく方法が望ましい。

また、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物のpHは、グルコン酸クロルヘキシジンの安定性や生体への安全性を考慮して、通常、4～7の範囲になるように調製される。

【0027】

このように、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、特定の非イオン界面活性剤と特定の有機モノカルボン酸を同時に含有させることにより、界面活性剤添加量が低くても硬水で希釈した場合のグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿化を抑制することができるため、希釈使用を目的とした殺菌消毒剤として、希釈のための水が限定されることなく、使用の目的に応じて幅広く使用することができる。また、その際希釈に用いる水としては、日本国内の水道水基準である総硬度300mg/L以下、好ましくは200mg/L以下、さらに好ましくは100mg/L以下の水を用いることが好ましい。

本明細書において、総硬度とは永久硬度と一時硬度を合わせたものを意味し、

水中に含まれる二価金属イオンの含量 (mg/L) を炭酸カルシウムの量に換算した数値である。

【0028】

また、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、使用の目的に応じて、種々の濃度になるように水またはエタノールで希釈して使用すればよく、具体的には、例えば、手指・皮膚の消毒、手術部位（手術野）の皮膚の消毒、医療器具の消毒、あるいは皮膚の創傷部位や手術室・病室等の消毒等に、グルコン酸クロルヘキシジンとして 0.05～0.5 w/v % の範囲となるように、それぞれ適宜希釈して使用することができる。

【0029】

【実施例】

次に、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物を、実施例を挙げてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例のみにより限定されるものではない。

【実施例 1】

表 1 に示す組成に従って、グルコン酸クロルヘキシジン 5 w/v % を含有する、希釈用殺菌消毒剤組成物を調製した。

具体的には、あらかじめ精製水を用いて 10 w/v % となるように調整したポリオキシエチレン (9) ラウリルエーテル（日本薬局方ラウロマクロゴール）の水溶液 20 mL を 200 mL 容ガラス製ビーカーに秤取り、約 50℃ に加温した後、そこにグルコン酸クロルヘキシジン液（日本薬局方）25 mL を攪拌しながら添加した。次いで、その混合液を約 30℃ まで冷却した後、あらかじめ調製しておいたグルコノ- δ -ラク톤の 25 w/v % 水溶液 0.4 mL、および食用赤色 2 号の 0.1 w/v % 水溶液 5 mL を加えて十分に攪拌し、最終的に精製水を用いて全量が 100 mL となるように調整した。

色素は、外用剤であることを示すためにグルコン酸クロルヘキシジン含有殺菌消毒剤で汎用されているものを使用した。調製後の pH は 4.8 であった。

なお、調製に用いたグルコン酸クロルヘキシジン液（日本薬局方）は、グルコン酸クロルヘキシジン 19.0～21.0 w/v % を含有する。

【0030】

[実施例 2～22、比較例 1～38]

表 1～12 に示す組成に従い、それぞれ液体の希釈用殺菌消毒剤組成物を調製した。

調製方法は実施例 1 に従った。

具体的には、各組成において、界面活性剤は 10 w/v % を含有する水溶液として（ただし、実施例 12 の場合のみ 20 w/v % を含有する水溶液として）、有機モノカルボン酸およびマクロゴールは 25 w/v % を含有する水溶液として、また、色素（食用赤色 2 号）は 0.1 w/v % を含有する水溶液として、濃グリセリン、エタノールおよび 2-プロパノールは希釈せずに、それぞれ表中の組成となるように順次攪拌、混合し、最終的に精製水を用いて 100 mL に液量調整することにより調製を行った。

また、各製剤の調製直後の性状および pH の測定結果はそれぞれ表 1～11 に示した。

各製剤の調製に用いたポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびその他の界面活性剤の HLB、凝固点は表 13 および表 14 の通りであり、表中各界面活性剤に示した括弧内はエチレンオキサイドまたはプロピレンオキサイドのモル数を示しており、表 15 は調製に用いた有機カルボン酸やその塩を示したものである。

また、グルコノ- δ -ラク톤は食品添加物グレードを、エタノール、2-プロパノール、濃グリセリン、マクロゴール類およびエデト酸二ナトリウムは日本薬局方適合品を、色素は食品添加物グレードを用い、その他の成分についてはナカライテスク（株）製試薬を用いた。さらに全ての実施例および比較例において調製には精製水を用いた。なお、調製に用いたマクロゴール 1540 の凝固点は 46℃、マクロゴール 4000 の凝固点は 56℃であった。

【0031】

【表 1】

表 1

成分名	製剤処方				
	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	2g	2g	2g	2g	2g
グルコノ- δ -ラクトン	0.1g	0.15g	—	—	—
酢酸	—	—	0.025g	—	—
クエン酸	—	—	—	—	0.05g
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後の pH	4. 8	4. 4	5. 0	5. 8	4. 6

【0032】

【表 2】

表 2

成分名	製剤処方				
	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	比較例 3
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(10)オレイル エーテル	4g	4g	4g	2g	4g
ポリオキシエチレン(9)ラウリル エーテル	—	—	—	2g	—
グルコノ- δ -ラクトン	0.1g	0.05g	0.1g	—	—
酢酸	—	—	—	0.025g	—
濃グリセリン	—	—	1.0g	—	—
2-プロパノール	—	4mL	—	4mL	4mL
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後の pH	4.8	4.9	4.8	4.9	5.8

【0033】

【表 3】

表 3

成分名	製剤処方				
	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(10)オレイル エーテル	5g	5g	—	2.5g	7.5g
ポリオキシエチレン(9)ラウリル エーテル	—	—	3g	2.5g	—
グルコノ- δ -ラクトン	0.05g	0.075g	0.1g	—	0.1g
酢酸	—	—	—	0.025g	—
D-マンニトール	—	—	0.2g	—	—
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	—	—
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後の pH	4.9	4.8	4.8	4.9	4.8

【0034】

【表 4】

表 4

成分名	製剤処方				
	実施例 1 3	実施例 1 4	比較例 4	比較例 5	比較例 6
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(10)オレイルエーテル	4g	4g	4g	4g	4g
グルコノ- δ -ラクトン	0.02g	0.05g	—	—	—
酢酸	0.01g	—	—	—	—
クエン酸	—	—	0.1g	—	0.1g
酒石酸	—	—	—	0.05g	—
クエン酸三ナトリウム	—	—	—	—	0.4g
マクロゴール 400	—	1.0g	—	—	—
2-プロパノール	2mL	2mL	2mL	2mL	2mL
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	白濁
調製直後の pH	5. 0	4. 9	4. 4	4. 5	

【0035】

【表 5】

表 5

成分名	製剤処方				
	比較例 7	比較例 8	比較例 9	比較例 10	比較例 11
グルコン酸クロロヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	2g	2g	2g	2g	2g
クエン酸	0.1g	—	—	—	—
酒石酸二ナトリウム	0.5g	0.5g	—	—	—
リンゴ酸二ナトリウム	—	—	0.2g	—	—
グルコン酸ナトリウム	—	—	—	0.5g	—
酢酸ナトリウム	—	—	—	—	0.1g
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後の pH	4.6	6.0	5.9	5.9	6.1

【0036】

【表 6】

表 6

成分名	製剤処方				
	実施例 1	実施例 1	実施例 1	比較例 1	比較例 1
	5	6	7	2	3
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(7)ラウリルエーテル	3g	—	—	—	—
ポリオキシエチレン(11)ラウリルエーテル	—	3g	5g	—	—
ポリオキシエチレン(20)ラウリルエーテル	—	—	—	3g	—
ポリオキシエチレン(30)ラウリルエーテル	—	—	—	—	3g
グルコノ- δ -ラクトン	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
グルコン酸カルシウム	—	—	0.2g	—	—
エタノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後の pH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8

【0037】

【表 7】

表 7

成分名	製剤処方				
	実施例 1 8	実施例 1 9	実施例 2 0	実施例 2 1	実施例 2 2
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(7)オレイル エーテル	4g	—	—	2g	2g
ポリオキシエチレン(12)オレイル エーテル	—	4g	—	2g	—
ポリオキシエチレン(15)オレイル エーテル	—	—	4g	—	—
ポリオキシエチレン(20)オレイル エーテル	—	—	—	—	2g
グルコノ- δ -ラクトン	0.1g	0.05g	0.1g	0.1g	—
酢酸	—	—	—	—	0.025g
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後の pH	4.8	4.9	4.8	4.8	4.9

【0038】

【表 8】

表 8

成分名	製剤処方				
	比較例 1	比較例 1	比較例 1	比較例 1	比較例 1
	4	5	6	7	8
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(13)セチルエーテル	4g	4g	4g	—	—
ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル		—	—	4g	4g
グルコノ- δ -ラクトン	—	0.1g	—	—	0.1g
酢酸	—	—	0.025g	—	—
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後の pH	5.8	4.8	5.0	5.9	4.8

【0039】

【表 9】

表 9

成分名	製剤処方				
	比較例 1 9	比較例 2 0	比較例 2 1	比較例 2 2	比較例 2 3
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(20)ポリオキシ シプロピレン(20)グリコール	4g	4g	—	—	—
ポリオキシエチレン(196)ポリオキシ シプロピレン(67)グリコール	—	—	4g	4g	—
ポリオキシエチレン(160)ポリオキシ シプロピレン(30)グリコール	—	—	—	—	4g
グルコノ- δ -ラクトン	—	0.1g	—	0.1g	0.1g
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後の pH	5.8	4.8	5.9	4.8	4.9

【0040】

【表10】

表10

成分名	製剤処方				
	比較例 24	比較例 25	比較例 26	比較例 27	比較例 28
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
マクロゴール 400	4g	—	—	—	—
マクロゴール 1540	—	4g	—	—	—
マクロゴール 4000	—	—	2g	—	—
グルコノ- δ -ラクトン	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	—
酢酸	—	—	—	—	0.025g
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後の pH	4.8	4.9	4.8	4.8	4.8

【0041】

【表 11】

表 11

成分名	製剤処方				
	比較例 29	比較例 30	比較例 31	比較例 32	比較例 33
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
グルコノ- δ -ラクトン	—	—	0.1g	—	0.1g
酒石酸	0.1g	—	—	—	—
酒石酸二ナトリウム	—	0.2g	—	—	—
リンゴ酸二ナトリウム	—	—	0.2g	—	—
クエン酸	—	—	—	0.1g	—
クエン酸三ナトリウム	—	—	—	—	0.5g
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	白濁	白濁	白濁	白濁
調製直後の pH	4.3				

【0042】

【表 12】

表 12

成分名	製剤処方				
	比較例 3 4	比較例 3 5	比較例 3 6	比較例 3 7	比較例 3 8
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	—	3g	—	3g	3g
ラウリル硫酸ナトリウム	2g	2g	—	—	—
ステアリン酸ナトリウム	—	—	2g	2g	—
グルコノ- δ -ラクトン	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	—
エデト酸二ナトリウム	—	—	—	—	0.1g
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色 2 号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	白濁	白濁	白濁	白濁	白濁
調製直後の pH					

【0043】

【表 1 3】

表 1 3

調製に用いた界面活性剤 (1)

界面活性剤	グレード	凝固点 (°C)	HLB*
ポリオキシエチレン(7)ラウリルエーテル	日本薬局方	10	12.5
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	日本薬局方	22	13.6
ポリオキシエチレン(11)ラウリルエーテル	日本薬局方	26	14.5
ポリオキシエチレン(20)ラウリルエーテル	日本薬局方	34	16.5
ポリオキシエチレン(30)ラウリルエーテル	日本薬局方	43	17.5
ポリオキシエチレン(7)オレイルエーテル	医薬品添加物規格	18	10.7
ポリオキシエチレン(10)オレイルエーテル	医薬品添加物規格	23	12.5
ポリオキシエチレン(12)オレイルエーテル	医薬品添加物規格	25	13.3
ポリオキシエチレン(15)オレイルエーテル	医薬品添加物規格	28	14.2
ポリオキシエチレン(20)オレイルエーテル	医薬品添加物規格	35	15.4

*)吉田時行ら、新版界面活性剤ハンドブック、工学図書(1987)

【0044】

【表14】

表14

調製に用いた界面活性剤(2)

界面活性剤	グレード	凝固点 (℃)	HLB*
ポリオキシエチレン(13)セチルエーテル	医薬品添加物規格	36	14.1
ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル	医薬品添加物規格	37	14.8
ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール	医薬品添加物規格	20以下	8.6
ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	医薬品添加物規格	50	13.8
ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(65)グリコール	医薬品添加物規格	56	16.0
ラウリル硫酸ナトリウム	日本薬局方	—	約40
ステアリン酸ナトリウム	医薬品添加物規格	—	18

*) 吉田時行ら、新版界面活性剤ハンドブック、工学図書 (1987)

【0045】

【表15】

表15

調製に用いた有機カルボン酸またはその塩の分子量

有機カルボン酸またはその塩		分子量
配合名	使用した試薬	
グルコノ- δ -ラクトン	グルコノ- δ -ラクトン	178.14
酢酸	酢酸	60.05
グルコン酸ナトリウム	グルコン酸ナトリウム	218.14
グルコン酸カルシウム	グルコン酸カルシウム一水和物	448.39
酢酸ナトリウム	酢酸ナトリウム三水和物	136.08
クエン酸	クエン酸一水和物	210.14
クエン酸三ナトリウム	クエン酸三ナトリウム二水和物	294.10
酒石酸	L-酒石酸	150.09
酒石酸二ナトリウム	酒石酸二ナトリウム二水和物	230.08
リンゴ酸二ナトリウム	D,L-リンゴ酸二ナトリウム1/2水和物	187.06

調製の結果、実施例1～22および比較例1～5、比較例7～29はいずれも澄明な液として得られたが、比較例6および比較例30～38は調製時に白濁してしまい、最終的に澄明な液として得ることができなかった。

以上の結果から、本発明の目的とする、グルコン酸クロルヘキシジンを含有した希釈用殺菌消毒剤組成物を調製する場合には、水溶性の多価カルボン酸もしくはその塩類、有機キレート剤、アニオン性界面活性剤等はやはり配合が困難であることがわかる。

【0046】

〔試験例1〕 保存試験

調製した各希釈用殺菌消毒剤のうち、澄明な液として得られた実施例1～22、および比較例1～5、比較例7～29について、それぞれ調製した製剤を透明のガラス製サンプル管に入れ、5℃保冷庫に7日間保管した後の性状を調べた。結果を表16および17に示す。

【0047】

【表 16】

表 16

実施例

製剤処方	外観性状		製剤処方	外観性状	
	調製直後	5℃、7日保存後		調製直後	5℃、7日保存後
1	赤色澄明	赤色澄明	2	赤色澄明	赤色澄明
3	赤色澄明	赤色澄明	4	赤色澄明	赤色澄明
5	赤色澄明	赤色澄明	6	赤色澄明	赤色澄明
7	赤色澄明	赤色澄明	8	赤色澄明	赤色澄明
9	赤色澄明	赤色澄明	10	赤色澄明	赤色澄明
11	赤色澄明	赤色澄明	12	赤色澄明	赤色澄明
13	赤色澄明	赤色澄明	14	赤色澄明	赤色澄明
15	赤色澄明	赤色澄明	16	赤色澄明	赤色澄明
17	赤色澄明	赤色澄明	18	赤色澄明	赤色澄明
19	赤色澄明	赤色澄明	20	赤色澄明	赤色澄明
21	赤色澄明	赤色澄明	22	赤色澄明	赤色澄明

【0048】

【表 17】

表 17

比較例

製剤処方	外観性状		製剤処方	外観性状	
	調製直後	5℃、7日保存後		調製直後	5℃、7日保存後
1	赤色澄明	赤色澄明	2	赤色澄明	赤色澄明
3	赤色澄明	赤色澄明	4	赤色澄明	赤色澄明
5	赤色澄明	赤色澄明	6	赤色澄明	赤色澄明
7	赤色澄明	固形物析出	8	赤色澄明	赤色澄明
9	赤色澄明	固形物析出	10	赤色澄明	赤色澄明
11	赤色澄明	赤色澄明	12	赤色澄明	赤色澄明
13	赤色澄明	赤色澄明	14	赤色澄明	赤色澄明
15	赤色澄明	赤色澄明	16	赤色澄明	赤色澄明
17	赤色澄明	赤色澄明	18	赤色澄明	赤色澄明
19	赤色澄明	赤色澄明	20	赤色澄明	赤色澄明
21	赤色澄明	赤色澄明	22	赤色澄明	赤色澄明
23	赤色澄明	赤色澄明	24	赤色澄明	赤色澄明
25	赤色澄明	固形物析出	26	赤色澄明	固形物析出
27	赤色澄明	赤色澄明	28	赤色澄明	赤色澄明
29	赤色澄明	結晶析出			

【0049】

その結果、多価カルボン酸や多価カルボン酸塩を配合した比較例 7、9、および高凝固点のポリエチレングリコールを配合した比較例 25 および比較例 26 では固形物の析出が認められ、また界面活性剤を添加せずに多価カルボン酸である酒石酸を配合した比較例 29 では結晶の析出が認められた。

以上の結果から、本発明の目的とする、グルコン酸クロルヘキシジンを含有した希釈用殺菌消毒剤組成物を調製する場合、多価カルボン酸（塩）や、凝固点が高いポリアルキレングリコールは配合が困難であることがわかる。

【0050】

〔試験例 2〕 希釈試験

調製した各希釈用殺菌消毒剤のうち、調製時に澄明な液として得られた実施例

1～22、および比較例1～5、7～29について、2種類のモデル常水を用いて希釈試験を行った。

すなわち、ガラス製の透明サンプル管にモデル常水を入れ、そこに各希釈用殺菌消毒剤を50倍希釈となるように添加し、直ちに試験管ミキサーで10秒間攪拌した後、室温下、静置状態で沈殿の析出を経時的に肉眼観察した。試験は各製剤につき5本ずつ実施した。沈殿の析出のスコアは、試験を行った5本のうち、沈殿の析出が認められたサンプル管の本数で表した。

まず、モデル常水1として、総硬度を日本国内の水道水基準の上限（300 mg/L以下）に近い約285 mg/Lに調整したものを使用した結果を表18～表21に示す。

なお、使用したモデル常水1には、以下のイオンが含まれている。

カルシウムイオン：74.5 mg/L

マグネシウムイオン：24.8 mg/L

ナトリウムイオン：78.7 mg/L

塩素イオン：158.6 mg/L

硫酸イオン：218.5 mg/L

硝酸イオン：9.7 mg/L

【0051】

また、前記のモデル常水1を精製水で3倍に希釈して総硬度を約95 mg/Lに調整したもの（モデル常水2）を用いて同様に希釈試験を行い、沈殿の析出を観察した。結果を表22～表25に示す。

表18～表25の結果から明らかなように、澄明に調製された希釈用殺菌消毒剤組成物のうちでも、第2成分の界面活性剤のみを用いた場合や、第3成分の有機モノカルボン酸のみを用いた場合、あるいは第2成分である界面活性剤に第3成分以外のカルボン酸またはその塩を組み合わせた場合には沈殿析出を十分に抑制することができなかったのに対して、本発明の各希釈用殺菌消毒剤においては、第2成分である界面活性剤および第3成分である有機モノカルボン酸を同時に用いた場合は、いずれの例においても沈殿析出抑制作用が著しく向上した。

以上の結果は、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物が、水道水のような硬度を有

する水で希釈した場合のグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出に対して、高い安定性を有することを証明するものである。

【0052】

【表18】

表18

希釈用殺菌消毒剤の沈殿析出スコア（1）〈モデル常水1使用、50倍希釈〉

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30分以内	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後	5時間後	6時間後	8時間後	24時間後
実施例	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0

【0053】

【表19】

表19

希釈用殺菌消毒剤の沈殿析出スコア（2）〈モデル常水1使用、50倍希釈〉

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30 分以 内	1 時間 後	2 時間 後	3 時間 後	4 時間 後	5 時間 後	6 時間 後	8 時間 後	24時間 後
実 施 例	1 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 3	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 6	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1 7	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1 8	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1 9	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	2 0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	2 1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	2 2	0	0	0	0	0	0	0	1	1

【0054】

【表20】

表20

希釈用殺菌消毒剤の沈殿析出スコア (3) 〈モデル常水1使用、50倍希釈〉

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30 分以 内	1 時間 後	2 時間 後	3 時間 後	4 時間 後	5 時間 後	6 時間 後	8 時間 後	24時間 後
比較 例	1	0	0	0	0	0	1	2	4	5
	2	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	3	0	0	0	0	0	0	2	5	5
	4	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	5	0	0	1	2	2	3	4	5	5
	7	0	1	3	5	5	5	5	5	5
	8	0	0	1	2	4	5	5	5	5
	9	0	0	1	2	5	5	5	5	5
	10	0	0	0	0	2	3	4	5	5
	11	0	0	0	0	0	1	3	5	5
	12	0	0	2	4	5	5	5	5	5
	13	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	14	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	15	5	5	5	5	5	5	5	5	5

【0055】

【表21】

表21

希釈用殺菌消毒剤の沈殿析出スコア（4）〈モデル常水1使用、50倍希釈〉

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30 分以 内	1 時間 後	2 時間 後	3 時間 後	4 時間 後	5 時間 後	6 時間 後	8 時間 後	24 時間 後
比較 例	16	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	17	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	18	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	19	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	20	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	21	2	5	5	5	5	5	5	5	5
	22	2	5	5	5	5	5	5	5	5
	23	3	5	5	5	5	5	5	5	5
	24	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	25	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	26	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	27	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	28	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	29	5	5	5	5	5	5	5	5	5

【0056】

【表22】

表22

希釈用殺菌消毒剤の沈殿析出スコア（5）〈モデル常水2使用、50倍希釈〉

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30 分以 内	1 時間 後	2 時間 後	3 時間 後	4 時間 後	5 時間 後	6 時間 後	8 時間 後	24時間 後
実 施 例	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0

【0057】

【表23】

表23

希釈用殺菌消毒剤の沈殿析出スコア（6）〈モデル常水2使用、50倍希釈〉

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30 分以 内	1 時間 後	2 時間 後	3 時間 後	4 時間 後	5 時間 後	6 時間 後	8 時間 後	24 時間 後
実 施 例	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	22	0	0	0	0	0	0	0	0	1

【0058】

【表 24】

表 24

希釈用殺菌消毒剤の沈殿析出スコア (7) 〈モデル常水 2 使用、50 倍希釈〉

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30 分以 内	1 時間 後	2 時間 後	3 時間 後	4 時間 後	5 時間 後	6 時間 後	8 時間 後	24 時間 後
比較例	1	0	0	0	0	0	1	2	3	4
	2	0	0	1	1	2	3	4	5	5
	3	0	0	0	0	0	0	1	3	4
	4	0	0	0	0	1	2	4	5	5
	5	0	0	1	2	2	3	4	5	5
	7	0	0	1	2	5	5	5	5	5
	8	0	0	0	1	2	3	4	5	5
	9	0	0	0	0	2	2	3	5	5
	10	0	0	0	0	1	1	4	4	4
	11	0	0	0	0	0	1	2	3	4
	12	0	0	1	2	3	4	5	5	5
	13	0	1	2	3	5	5	5	5	5
	14	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	15	0	5	5	5	5	5	5	5	5

【0059】

【表 25】

表 25

希釈用殺菌消毒剤の沈殿析出スコア (8) 〈モデル常水 2 使用、50 倍希釈〉

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30 分以	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	6 時間	8 時間	24時間
		内	後	後	後	後	後	後	後	後
比較例	16	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	17	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	18	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	19	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	20	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	21	0	2	5	5	5	5	5	5	5
	22	0	2	5	5	5	5	5	5	5
	23	0	3	5	5	5	5	5	5	5
	24	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	25	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	26	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	27	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	28	5	5	5	5	5	5	5	5	5
29	5	5	5	5	5	5	5	5	5	

【0060】

〔試験例3〕 pH安定性試験

次に、実施例1、実施例5、および比較例1、比較例3の各製剤について、それぞれポリエチレン製の遮光瓶に入れて密栓し、40℃保存下におけるpH安定性試験を行った。結果を表26に示す。

表26から明らかなように、実施例1および実施例5では、初期値と6ヵ月後のpH値の差が小さく、安定であったのに対し、比較例1および比較例3では、初期値と6ヵ月後のpH値の差がいずれも実施例と比較して大きかったことから、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、製剤としても安定であることがわかる。

【0061】

【表26】

表 26

各製剤の 40℃ 保存下における pH 変化

製剤処方	初期値	40℃ 保存		
		1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
実施例 1	4.8	4.9	4.9	5.1
実施例 5	4.9	4.9	4.9	5.0
比較例 1	5.8	5.8	6.1	6.5
比較例 3	5.8	5.9	6.1	6.5

前述の表 16～表 26 の結果から明らかなように、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、総硬度 90～290 の水で希釈した場合でもグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿化に対して高い安定性を有しており、しかも製剤としての安定性に優れたものであることがわかる。

【0062】

【発明の効果】 本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、各種のイオンを含有する水で希釈した場合でもグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿化に対して高い安定性を示すと共に、製剤安定性に優れている。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、製剤安定性に優れ、しかも水道水等の無機イオン含有水を用いて希釈した場合でも不溶性の沈殿を生成させることなく、グルコン酸クロルヘキシジンを溶液中に安定に含有させることのできる希釈用殺菌消毒剤を提供することにある。

【解決手段】 グルコン酸クロルヘキシジンを主成分とする水性液剤であって
:

- (1) グルコン酸クロルヘキシジン 1～10 w/v % ;
- (2) HLB が 10～15 で、かつ凝固点が 35℃ 以下である (i) ポリオキシエチレンアルキルエーテル、(ii) ポリオキシエチレンアルケニルエーテル、または (iii) ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルの混合物 1～10 w/v % ;
- (3) 炭素数 2～6 を有する水溶性の有機モノカルボン酸 0.001～0.5 w/v % ; および
- (4) 水 ;

を含有することを特徴とする希釈用殺菌消毒剤組成物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 1 6 6 1 1
受付番号	5 0 3 0 0 6 6 1 9 8 7
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 4 月 2 3 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 4月22日
-------	-------------

次頁無

特願 2003-116611

出願人履歴情報

識別番号

[000183370]

1. 変更年月日

1990年 8月 9日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

氏 名

住友製薬株式会社